

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/072084 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 495/04,
A61K 31/435

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001369

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Februar 2004 (13.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 05 984.9 13. Februar 2003 (13.02.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): HELM AG [DE/DE]; Nordkanalstrasse 28, 20097
Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOSER, Karlheinz
[DE/DE]; Zeisigweg 8a, 21244 Buchholz i.d. Nordheide
(DE). GLÄNZER, Klaus [DE/DE]; Stübekamp 55, 22337
Hamburg (DE).

(74) Anwälte: TEIPEL, Stephan usw.; Lederer & Keller,
Prinzregentenstrasse 16, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/072084 A1

(54) Title: SALT OF BENZOSULFONIC ACID CONTAINING CLOPIDOGREL AND USE THEREOF FOR THE PRODUCTION OF PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: SALZ DER BENZOLSULFONSÄURE MIT CLOPIDOGREL UND DESSEN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG PHARMAZEUTISCHER FORMULIERUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the salt of benzosulfonic acid containing clopidogrel and pharmaceutical formulations comprising said salt.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel sowie pharmazeutische Formulierungen, die dieses Salz umfassen.

**Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel und dessen Verwendung zur
Herstellung pharmazeutischer Formulierungen**

Die vorliegende Erfindung betrifft das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel, ein Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen. Die vorliegende Erfindung umfasst ferner Wirkstoffpartikel mit Clopidogrel-besylat.

Clopidogrel (5-Methyl- α -(4,5,6,7-tetrahydro[2,3-c]thienopyridyl)(2-chlorphenyl)acetat) ist als Wirkstoff aus EP-A-0 099 802 bekannt. Clopidogrel wirkt als Plättchenaggregationshemmer und kann daher beispielsweise zur Prävention thromboembolischer Ereignisse, wie z.B. Schlaganfall oder Myokardinfarkt, eingesetzt werden.

Die EP-A-0 281 459 schlägt vor, in pharmazeutischen Formulierungen anorganische Salze des (S)-(+)-Clopidogrels einzusetzen, insbesondere (S)-(+)-Clopidogrel-Hydrogensulfat. Dieses Dokument offenbart auch organische Salze des Clopidogrels, diese werden jedoch als amorph und/oder hygroskopisch sowie schwer zu reinigen beschrieben.

Das in pharmazeutischen Formulierungen eingesetzte (S)-(+)-Clopidogrel-Hydrogensulfat weist den Nachteil auf, dass zu seiner Herstellung konzentrierte Schwefelsäure benötigt wird und dass entsprechende Produkte wegen des aziden Protons stark sauer reagieren. Diese sauren Eigenschaften beeinflussen die Kompatibilität mit vielen pharmazeutischen Hilfsstoffen und damit die Stabilität entsprechender Arzneiformen negativ. Es besteht daher ein Bedürfnis nach stabilen, leicht zu reinigenden und leicht mit verschiedenen pharmazeutischen Hilfsstoffen, wie Arzneimittelträgern und -zusatzstoffen, verarbeitbaren Formen von Clopidogrel.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, Clopidogrel in einer Form zur Verfügung zu stellen, die leicht zu reinigen, stabil und auch in industriellem Maßstab leicht zu verarbeiten ist. Außerdem sollen Wechselwirkungen mit üblichen Arzneimittelträgern, -zusatzstoffen und -verarbeitungshilfsstoffen möglichst vermieden werden.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass sich entgegen der Offenbarung der EP-A-0 281 459 das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel unter bestimmten Bedingungen zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen eignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel, das zumindest teilweise in kristalliner Form vorliegt. Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel, herstellbar durch Fällen des Salzes aus einer Clopidogrel-Lösung, wobei das Lösungsmittel Toluol und/oder Dioxan umfasst.

Als Clopidogrel kann erfindungsgemäß ein racemisches Gemisch der beiden Clopidogrel-Isomere eingesetzt werden. Alternativ können die reinen Isomere verwendet werden, wobei das (S)-(+)-Clopidogrel-Isomer bevorzugt ist.

Erfindungsgemäß wurde überraschend gefunden, dass es entgegen der Lehre der EP-A-0 281 459 möglich ist, das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel in pharmazeutischen Formulierungen und insbesondere in oral zu verabreichenden pharmazeutischen Formulierungen einzuarbeiten. Die Erfindung umfasst somit auch die Verwendung des Salzes der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel zur Herstellung

3

einer pharmazeutischen Formulierung sowie pharmazeutische Formulierungen, die ein solches Salz enthalten.

Das erfindungsgemäße Salz ist zumindest teilweise, vorzugsweise vollständig kristallin. In dieser Form lässt sich das Salz leichter reinigen als in den in der EP-A-0 281 459 offenbarten amorphen Formen. Außerdem lässt sich kristallines Salz leichter zu pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeiten.

Erfindungsgemäß wurde ferner gefunden, dass sich die gewünschten und insbesondere kristallinen Salze der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel einfach und in einer für die Weiterverarbeitung zu einer pharmazeutischen Formulierung günstigen Form durch Fällen des Salzes aus einer Lösung von Clopidogrel herstellen lassen, wenn das Lösungsmittel Toluol und/oder Dioxan umfasst. Bevorzugt können Mischungen aus Toluol und Aceton oder Dioxan und Ethylacetat eingesetzt werden.

Beispielsweise kann die Clopidogrel-Base in Toluol gelöst und das gewünschte Salz durch Zugabe einer Benzolsulfonsäurelösung in Aceton ausgefällt werden. In einer anderen Ausführungsform können sowohl die Clopidogrel-Base als auch die Benzolsulfonsäure in Dioxan gelöst, vermischt und das gewünschte Salz durch Zugabe von Ethylacetat ausgefällt werden.

Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren lässt sich das Salz von Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel in guter Ausbeute und Reinheit erhalten, so dass sich dieses Salz, insbesondere wenn es in kristalliner Form vorliegt, besonders zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen eignet.

Es wurde außerdem gefunden, dass das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel dann besonders vorteilhafte Eigenschaften beispielsweise in Bezug auf seine Kristallinität aufweist, wenn es Lösungsmittelmoleküle enthält. Die in das Salz als Solvat eingelagerten Lösungsmittelmoleküle stammen aus der Lösung, aus der das Salz ausgefällt worden ist. Vorzugsweise enthält das Salz Toluol oder Dioxan.

Das aus Toluol ausgefällte Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel enthält Toluolmoleküle. Die 10 intensitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes weisen die folgenden 2 θ -Werte auf:

4

relative Intensität	2 Θ
99,11	10,80
100,00	12,08
96,77	16,09
62,57	16,66
84,58	20,22
93,53	21,50
66,00	22,56
78,33	22,91
81,82	23,45
56,15	24,92

Das Röntgenpulverspektrum, das mit einem STOE STADI P Transmissionsdiffraktometer unter Verwendung von Kupfer-K α -Strahlung aufgenommen wurde, ist in anliegender Figur 1 dargestellt.

Das aus Dioxan ausgefällte Salz enthält Dioxanmoleküle. Die 10 intensivitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes weisen die folgenden 2 Θ -Werte auf:

relative Intensität	2 Θ
51,66	10,78
54,15	10,87
90,13	12,13
50,83	14,34
50,27	16,43
76,03	21,57
81,19	22,87
100,00	23,06
54,18	23,72
54,05	25,17

Das wie vorstehend beschrieben gemessene Röntgenpulverspektrum dieses Salzes ist in anliegender Figur 2 wiedergegeben.

Darüber hinaus wurde gefunden, dass das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel im Vergleich mit anderen Clopidogrel-Salzen in besonders hoher Reinheit gewonnen wird. Beim Auskristallisieren aus Dioxan wird beispielsweise ein Salz mit nur 0,085% Verunreinigungen (nach HPLC) erhalten. Daher eignet sich das erfindungsgemäße Salz für die Herstellung von reinem Clopidogrel. Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Reinigung von Clopidogrel, wobei verunreinigtes Clopidogrel oder ein Salz davon, gegebenenfalls nach Freisetzung der Clopidogrel-Base, in das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel überführt wird und, falls gewünscht, anschließend aus dem isolierten Salz der Benzolsulfonsäure die Clopidogrel-Base freigesetzt und/oder in ein anderes Salz überführt wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht darin, das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel in einer einfach weiterverarbeitbaren Form zur Verfügung zu stellen. Dies wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, dass das Salz auf ein festes Adsorbtionsmittel aufgebracht wird. Hierdurch werden Wirkstoffpartikel erhalten, die sich leicht schütten und dosieren lassen.

Als Adsorbtionsmittel eignet sich jeder physiologisch und pharmazeutisch akzeptable, vorzugsweise partikuläre Feststoff, der in der Lage ist, das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel zu adsorbieren. Vorzugsweise ist der Feststoff ein rieselfähiges Pulver, das leicht zu oralen pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeitet werden kann.

Physiologisch und pharmazeutisch akzeptable Adsorbtionsmittel sind beispielsweise:

1. Natürliche oder aufbereitete Adsorbtionsmittel aus der Gruppe der Tonerden (Tonmaterialien) und sonstiger Erden und Mineralien, z.B. Attapulgit, Aluminium-Magnesium-Silikate (Carrisorb[®], Gelsorb[®]), Magnesium-Aluminium-Silikate (Pharmasorb[®], Veegum[®]), Magnesiumsilikate (Talkum), Calciumsilikate, Bentonite, Kaolin, Magnesium-Trisilikate, Montmorillonite, Porzellanerden (Bolus), Sepiolite (Meerschaum)
2. Kieselgele, Kieselgur, Kieselsäuren
3. Kolloidale (hochdisperse) Kieselsäuren (hydrophobe oder hydrophile Aerosile[®], Cab-o-sile[®])

6

4. Cellulosen, modifizierte Cellulosen, fein- und mikrokristalline Cellulosen sowie Cellulosederivate, Celluloseacetat, Cellulosefettsäureester, Cellulosenitrate, Celluloseether (Carboxymethylcellulosen, Ethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Methylethylcellulosen, Methylhydroxypropylcellulosen)
5. Zucker und Zuckerderivate (Mono- und Polysaccharide), Lactosen, Dextrane, Dextrose, Cyclodextrine
6. Native Mais-, Reis-, Tapioka-, Weizen-, Kartoffelstärken und deren Derivate, Dextrine, prägelatinisierte, ganz oder teilweise hydrolysierte Stärken
7. Feste Polyole, insbesondere Mannit oder Sorbit
8. Polyacrylate, Acrylsäurepolymerisate bzw. Copolymerisate
9. Phosphate, Sulfate, Carbonate, Gluconate, Oxide von Alkali- und Erdalkalimetallen sowie physiologisch akzeptablen Schwer- und Übergangsmetallen
10. Guar-Mehl, Guar-Gummi
11. Johannisbrotmehl (Carob-Mehl, Carob-Gummi)
12. Alginsäure, Alginate und Algenmehl
13. Tragant
14. Carbo vegetabilis (Kohle)
15. Pektine und Amylopektine
16. N-Vinylpyrrolidon-Polymere, wie z.B. Povidon oder Crospovidon.

Die Adsorptionsmittel können einzeln oder in Mischung aus zwei oder mehr Adsorptionsmitteln eingesetzt werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen

Wirkstoffpartikel neben dem Adsorbtionsmittel übliche pharmazeutische Hilfsstoffe beispielsweise zur Herstellung von Direkttablettiermischungen bzw. zur Herstellung von Granulaten zur Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln umfassen. Alternativ können die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel nach ihrer Herstellung mit entsprechenden Hilfsstoffen vermischt und dann zu pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeitet werden.

Besonders bevorzugte Adsorbtionsmittel sind Lactose (z. B. Lactopress[®]), Mannit (z. B. Mannogem[®]) und Cellulose (z. B. Celphere[®]), insbesondere Lactose. Ein Granulat auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid wird, obwohl möglich, vorzugsweise nicht als Adsorbtionsmittel eingesetzt.

Zur Desorptionssteuerung können geeignete Netzmittel eingesetzt werden. Zur Stabilitätsverbesserung können beispielsweise Antioxidantien, wie z.B. Ascorbinsäure und deren Salze, zugefügt werden. Weitere geeignete Hilfsmittel sind Emulgatoren, Lösungsmittel und Lösungsvermittler.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel können beispielsweise aus einem Lösungsmittel gewonnen werden, in dem das Adsorbtionsmittel unlöslich oder schwer löslich und das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel löslich ist. Hierzu kann das Adsorbtionsmittel in dem Lösungsmittel suspendiert werden. Vor oder nach dem Suspendierungsschritt kann das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel in dem Lösungsmittel gelöst werden. Der Wirkstoff kann dabei entweder direkt oder als Lösung in demselben oder einem anderen Lösungsmittel zugegeben werden. Anschließend werden die Wirkstoffpartikel, die das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel auf dem Adsorbtionsmittel aufgebracht umfassen, aus dem Lösungsmittel beispielsweise durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Als Lösungsmittel eignen sich alle üblichen Lösungsmittel, in denen das gewählte Adsorbtionsmittel nicht löslich oder schwer löslich und das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel löslich ist. Beispielsweise können die vorstehend zur Herstellung des Salzes beschriebenen Lösungsmittel verwendet werden. Alternativ kann beispielsweise Diethylether oder Methyl-tert-butylether eingesetzt werden.

In einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Wirkstoffpartikeln führt man die letzte Stufe der Synthese von

Clopidogrel in Gegenwart des Adsorbtionsmittels durch. Dadurch können die gewünschten Wirkstoffpartikel ohne einen isolierenden Zwischenschritt hergestellt werden. Ferner können beispielsweise Clopidogrel und Benzolsulfonsäure mit der Suspension des Adsorbtionsmittels vermischt werden. Dabei können das Clopidogrel und die Benzolsulfonsäure jeweils getrennt in einem Lösungsmittel aufgelöst und gleichzeitig oder nacheinander zu der Suspension zugegeben werden. Alternativ können das Clopidogrel und die Benzolsulfonsäure in reiner Form zu der Suspension zugegeben werden. Einzelne Bestandteile können auch separat vorgemischt und dann gemeinsam zu der Suspension zugegeben werden.

Das Gewichtsverhältnis von Adsorbtionsmittel zu darauf adsorbiertem Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel ist für die vorliegende Erfindung nicht besonders wesentlich und kann vom Fachmann in Abhängigkeit von dem gewünschten Verwendungszweck frei gewählt werden. Bei einer Weiterverarbeitung zu oralen, pharmazeutischen Formulierungen sollte jedoch beachtet werden, dass genügend Clopidogrel auf dem Adsorbtionsmittel aufgebracht ist, damit die gewünschte Dosierung in der Einheitsdosisform erreicht wird. Beispielsweise kann das Gewichtsverhältnis von Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel, bezogen auf die freie Clopidogrel-Base, zu Adsorbtionsmittel im Bereich von 2:1 bis 1:6 liegen, d.h. z.B. 1 Gewichtsteil Clopidogrel-Base pro 6 Gewichtsteile Adsorbtionsmittel, vorzugsweise im Bereich von 1:1 bis 1:3.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne sie auf diese einzuschränken.

In den Beispielen wurden die Röntgenpulverspektren mit einem STOE STADI P Transmissionsdiffraktometer mit Kupfer-K α -Strahlung, die NMR-Daten mit einem Varian Unityplus 300-Gerät und die CHN-Daten mit einem Carlo Erba Analyzer 1106 aufgenommen.

Beispiel 1

Darstellung von Clopidogrel-Benzolsulfonat aus Aceton/Toluol

4,0 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base wurden in 30 ml Toluol gelöst und dazu 2,0 g (12,5 mmol) wasserfreie Benzolsulfonsäure in 10 ml Aceton gegeben. Nach einiger Zeit und

Verreiben mit einem Glasstab wird das Produkt fest und lässt sich absaugen. Das Produkt wurde über Nacht getrocknet unter Vakuum am Pumpenstand im Exsiccator.

Ausbeute: 67 % Fp. 87° – 90° C

NMR (ppm)

2.35 (Toluol), 3.0 – 3.5 und 3.8 – 4.3 (4 H), 3.79 (3 H), 4.8 – 5.2 (1H), 5.69(1 H), 6.6 – 6.8 (1H), 7.2 – 8.0 (12H)

Das Röntgenpulverspektrum dieses Salzes ist in Figur 1 wiedergegeben.

Beim weiteren Trocknen bis zur vollständigen Entfernung des Toluols aus dem Salz bricht die Kristallstruktur zusammen und man erhält amorphes Clopidogrel-Benzolsulfonat.

Beispiel 2

Darstellung von Clopidogrel-Benzolsulfonat aus Dioxan

109,2 g (339,7 mmol) Clopidogrel-Base, in 300 ml Dioxan gelöst, werden bei 10° C unter Rühren mit einer Lösung von 53,7 g (339,7 mmol) wasserfreier Benzolsulfonsäure in 100 ml Dioxan versetzt. Zu dieser Lösung gibt man 250 ml Ethylacetat und stellt diese Lösung in den Tiefkühlschrank über Nacht. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen, saugt das Adsorbat ab und wäscht mit Ethylacetat nach. Das Produkt wird unter Vakuum bei Raumtemperatur 48 Std. getrocknet.

Ausbeute: 71 % Fp. 93° - 95° C

Elementaranalyse

Werte [%]	berechnet für Clopidogrel-Besylat *1/2 Dioxan	gefunden	
C	55,01	55,28	55,03
H	5,00	5,12	4,99
N	2,67	2,62	2,53

NMR (ppm)

3.0 – 3.5 und 3.8 – 4.3 (4 H), 3.79 (3 H), 4.8 – 5.2 (1H), 5,68 – 5,72 (1 H), 6.6 – 6.8 (1H), 7.2 – 8.0 (12H), 3,70 (4 H; ½ Dioxan)

Das Röntgenpulverspektrum dieses Salzes ist in Figur 2 wiedergegeben.

Beispiel 3

Stabilitätsuntersuchungen

3.1 Die Stresstabilität verschiedener Salze des Clopidogrels wurde unter mehreren Bedingungen untersucht. Als Salze wurden die bislang als am stabilsten bekannte Form II des Clopidogrel-Hydrogensulfats, Clopidogrel-Hydrochlorid (hergestellt gemäß EP 281 459), amorphes Clopidogrel-Benzolsulfonat und kristallines Clopidogrel-Benzolsulfonat (aus vorstehendem Beispiel 2) eingesetzt. Folgende Versuche wurden durchgeführt:

Stabilität unter sauren Bedingungen

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und mit 2 ml 1N HCl versetzt. Anschließend wird der Kolben entweder 5 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und gegebenenfalls Abkühlen auf Raumtemperatur werden 2 ml 1N NaOH zugegeben und es wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Stabilität unter basischen Bedingungen

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und mit 2 ml 1N NaOH versetzt. Anschließend wird der Kolben entweder 5 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und gegebenenfalls Abkühlen auf Raumtemperatur werden 2 ml 1N HCl zugegeben und es wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Stabilität unter oxidativen Bedingungen

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und mit 2 ml 3% H₂O₂ versetzt. Anschließend wird der Kolben entweder 5 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und gegebenenfalls Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Stabilität unter neutralen Bedingungen

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird der Kolben entweder 5 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und gegebenenfalls Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Stabilität unter Wärmeeinfluss

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und 20 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Die HPLC-Messungen erfolgten in allen Fällen unter folgenden Bedingungen mit UV-Detektion:

Säule:	Hypersil BDS 5 µm, 250 * 4.6 mm	
Mobile Phase:	Methanol	650 ml
	0,05 M 1-Octansulfonsäure -Na-Salz	350 ml

(mit Triethylamin und Phosphorsäure auf pH 2,5 eingestellt).

Flussrate: 1ml/min
 Säulentemperatur: Raumtemperatur
 Wellenlänge: 215 nm
 Injection volume: 20 µl
 Retentionszeit: ca 15 min

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen 1 – 4 zusammengefasst:

Clopidogrel-Hydrogensulfat

Tabelle 1:

Bedingung	Raumtemperatur	80°C
sauer	0.32 %	2.96 %
alkalisch	0.32 %	59.48 %
oxidierend	0.33 %	3.50 %
neutral	0.40 %	1.63 %
Wärme	---	0.31 %

Clopidogrel-Hydrochlorid

Tabelle 2:

Bedingung	Raumtemperatur	80°C
sauer	1.86 %	3.31 %
alkalisch	1.86 %	72.89 %
oxidierend	1.83 %	4.16 %
neutral	1.84 %	4.33 %

Wärme	---	32.43 %
-------	-----	---------

Clopidogrel-Benzolsulfonat (amorph)**Tabelle 3:**

Bedingung	Raumtemperatur	80°C
sauer	0.64 %	2.36 %
alkalisch	0.64 %	25.04 %
oxidierend	0.83 %	2.94 %
neutral	0.85 %	3.01 %
Wärme	---	11.52 %

Clopidogrel-Benzolsulfonat (kristallin)**Tabelle 4:**

Bedingung	Raumtemperatur	80°C
sauer	0.14 %	2.76 %
alkalisch	0.14 %	28.05 %
oxidierend	0.13 %	3.98 %
neutral	0.19 %	4.18 %
Wärme	---	4.52 %

Man erkennt, dass entgegen der Lehre des EP 281 459 das amorphe Clopidogrel-Benzolsulfonat im Vergleich zu den Hydrogensulfat- und Hydrochlorid-Salzen des Clopidogrels eine vergleichbare und insbesondere unter alkalischen Bedingungen

wesentlich erhöhte Stabilität aufweist. Darüber hinaus ist die Stabilität der kristallinen Form des Clopidogrel-Benzolsulfonats gegenüber der amorphen Form dieses Salzes insbesondere bei der für die Lagerung von pharmazeutischen Produkten wichtigen Raumtemperatur weiter erhöht. Kristallines Clopidogrel-Benzolsulfonat ist sogar stabiler als das bislang als am stabilsten bekannte und in pharmazeutischen Formulierungen eingesetzte Clopidogrel-Hydrogensulfat.

3.2 Darüber hinaus wurde die Gehaltsabnahme von Clopidogrel-Hydrogensulfat, -Hydrochlorid und -Besylat (kristallin) bei 40° und 60° C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit über 15 Tage untersucht. Die Ergebnisse sind in der anliegenden Figur 3 wiedergegeben.

Man erkennt, dass sowohl bei 40° als auch bei 60° C das Besylatsalz (Clopidogrel-Benzolsulfonat) die beste Stabilität aufweist.

Beispiel 4

Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Besylat an Calciumgluconat als Trägermaterial

Zu einer Lösung von 19,7 g (61,4 mmol) (S)-(+)-Clopidogrel in 300 ml wasserfreiem Diethylether wird bei 3° C langsam (ca. 30 min.) unter starkem Rühren eine Lösung von 11 g (69,5 mmol) wasserfreier Benzolsulfonsäure in 100 ml kalten, wasserfreien Diethylether getropft. Anschließend wird eine vorbereitete Aufschlämmung von 28 g Calciumgluconat in kaltem, wasserfreiem Diethylether langsam zugegeben. Das nach Beendigung der Zugabe entstandene Adsorbat wird abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreiem Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält ein weißes, rieselfähiges Pulver.

Beispiel 5

Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Besylat an Kieselgel/Mannit als Trägermaterial

Bei einer Temperatur von 2° - 3° C werden 20 g (62,3 mmol) (S)-(+)-Clopidogrel und 11 g (69,5 mmol) wasserfreie Benzolsulfonsäure in 200 ml wasserfreiem Diethylether zur Reaktion gebracht. Anschließend wird eine Aufschlämmung von 2 g Kieselsäure und 20 g Mannit in 100 ml wasserfreiem Diethylether langsam zugegeben. Das

entstandene Adsorbat wird in der Kälte abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreien Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält 39 g eines weißen, rieselfähigen Pulvers.

Beispiel 6

Es wurden zwei verschiedene Verfahren zur Herstellung von Adsorbaten der Clopidogrel-Salze angewandt. Im ersten Verfahren wird das Salz in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und in dieser Lösung wird das Adsorbtionsmittel suspendiert.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde die Clopidogrel-Base in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, das Adsorbtionsmittel wurde zugegeben und das Salz auf das Trägermaterial ausgefällt.

In allen Versuchen wurden jeweils Lactose (Lactopress[®]), Mannit (Mannogem[®]) und Cellulose (Celphere[®]) als Adsorbtionsmittel eingesetzt.

Folgende Versuche wurden durchgeführt:

Clopidogrel-Besylat-Adsorbate mit Isolierung des Salzes

Es werden 1,5 g (3,1 mmol) Clopidogrel-Besylat in 20 ml Aceton gelöst und 1,5 g Adsorbtionsmittel zugegeben. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand kurz in MTB-Ether aufgeschlämmt und anschließend im Vakuum getrocknet.

Clopidogrel-Besylat-Adsorbate ohne vorherige Isolierung der Salze

1. Lösungsmittel Diethylether

4,018 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base werden in 20 ml Diethylether gelöst. 6 g Adsorbtionsmittel und 1,977 g (12,5 mmol) Benzolsulfonsäure werden in 20 ml Ether zugegeben. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

2. Lösungsmittel Methyl-tert-butylether (MTB-Ether)

4,018 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base werden in 40 ml MTB-Ether gelöst. 6 g Adsorbtionsmittel und 1,977 g (12,5 mmol) Benzolsulfonsäure werden in 50 ml MTB-Ether zugegeben. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit MTB-Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Beispiel 7

Die Stabilität der gemäß Beispiel 6 erhaltenen Adsorbate wurde untersucht. Die Adsorbate bleiben bei Raumtemperatur pulverig und verändern ihre Farbe über mehr als zwei Monate nicht.

Die Abnahme des Wirkstoffgehalts bei einer Lagerung über 15 Tage bei 40° bzw. 60° C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit wurde gemessen. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 5 [Gehalt nach 15 Tagen (Anfangswert normiert auf 100%)] zusammengefasst.

Tabelle 5

Clopidogrel-Besylat	40°C	60°C
Reines Salz	103,32	66,48
Lactopress/Diethylether	106,91	94,47
Lactopress/MTB-Ether	94,74	92,58

Man erkennt, dass die Adsorbate gegenüber dem freien Salz bei erhöhter Temperatur eine größere Stabilität aufweisen.

Beispiel 8

Gemäß Beispiel 6 hergestellte Adsorbate können direkt zu Tabletten verpresst werden. Dies wird durch die nachfolgenden Beispielformulierungen verdeutlicht. Die verwendeten Mengen der in den nachfolgenden Beispielen angegebenen weiteren Hilfsstoffe sind dem Fachmann aufgrund seines Basiswissens bekannt und können Standardwerken zur Formulierung von Tabletten, wie z. B. Ritschel et al. "Die Tablette", Editio Cantor – Aulendorf, 2. Aufl., 2002, entnommen werden.

a) Clopidogrel-Besylat-Mikrokristalline Cellulose-Adsorbat

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- | | |
|---|-----------|
| ▪ Clopidogrel-Besylat -Mikrokristalline Cellulose-Adsorbat | 219,54 mg |
| (entspricht 75 mg Clopidogrel Base) | |
| ▪ Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger,
Fließregulator, Netzmittel) | ad 275 mg |

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- | | |
|--|----------------------|
| ▪ Kompressibilität und Fließfähigkeit: | befriedigend bis gut |
| ▪ Mittlere Härte: | 101 N |
| ▪ Abrieb: | 0,11% |
| ▪ Zerfallzeit: | 65 Sek. |
| ▪ Freisetzung: | 100% nach 30 Min. |

Die so erhaltenen Tabletten können auch mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

b) Clopidogrel-Besylat-Mannit Adsorbat

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- | | |
|---|-----------|
| ▪ Clopidogrel-Besylat-Mannit-Adsorbat | 219,54 mg |
| (entspricht 75 mg Clopidogrel Base) | |
| ▪ Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger,
Fließregulator, Netzmittel) | ad 275 mg |

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- | | |
|--|----------------------|
| ▪ Kompressibilität und Fließfähigkeit: | befriedigend bis gut |
| ▪ Mittlere Härte: | 106 N |
| ▪ Abrieb: | 0,15% |
| ▪ Zerfallzeit: | 62 Sek. |

- Freisetzung: 100% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

c) Clopidogrel-Besylat-Lactose-Adsorbat

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- Clopidogrel-Besylat-Lactose-Adsorbat 219,54 mg
(entspricht 75 mg Clopidogrel Base)
- Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) ad 275 mg

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- Kompressibilität und Fließfähigkeit: befriedigend bis gut
- Mittlere Härte: 96 N
- Abrieb: 0,21%
- Zerfallzeit: 76 Sek.
- Freisetzung: 100% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

Patentansprüche:

1. Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel, das zumindest teilweise in kristalliner Form vorliegt.
2. Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel, herstellbar durch Fällern des Salzes aus einer Clopidogrel-Lösung, wobei das Lösungsmittel Toluol und/oder Dioxan umfasst.
3. Salz nach Anspruch 2, das zumindest teilweise in kristalliner Form vorliegt.
4. Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, das Lösungsmittelmoleküle enthält.
5. Salz nach Anspruch 4, wobei das Lösungsmittel ausgewählt ist aus Toluol und Dioxan.
6. Salz nach Anspruch 5, das in kristalliner Form vorliegt und Toluol enthält, wobei die 10 intensitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes die folgenden 2Θ -Werte aufweisen:

relative Intensität	2Θ
99,11	10,80
100,00	12,08
96,77	16,09
62,57	16,66
84,58	20,22
93,53	21,50
66,00	22,56
78,33	22,91
81,82	23,45
56,15	24,92

7. Salz nach Anspruch 6, das das in Figur 1 dargestellte Röntgenpulverspektrum aufweist.
8. Salz nach Anspruch 5, das in kristalliner Form vorliegt und Dioxan enthält, wobei die 10 intensivitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes die folgenden 2Θ -Werte aufweisen:

relative Intensität	2Θ
51,66	10,78
54,15	10,87
90,13	12,13
50,83	14,34
50,27	16,43
76,03	21,57
81,19	22,87
100,00	23,06
54,18	23,72
54,05	25,17

9. Salz nach Anspruch 8, das das in Figur 2 dargestellte Röntgenpulverspektrum aufweist.
10. Verfahren zur Herstellung eines Salzes nach einem der Ansprüche 1 – 9, wobei das Salz aus einer Lösung des Clopidogrels ausgefällt wird und das Lösungsmittel Toluol und/oder Dioxan umfasst.
11. Verfahren zur Reinigung von Clopidogrel, wobei verunreinigtes Clopidogrel oder ein Salz davon, gegebenenfalls nach Freisetzung der Clopidogrel-Base, in das Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel überführt wird und, falls gewünscht, anschließend aus dem isolierten Salz der Benzolsulfonsäure die Clopidogrel-Base freigesetzt und/oder in ein anderes Salz überführt wird.
12. Verwendung eines Salzes nach einem der Ansprüche 1 – 9 zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung.

13. Pharmazeutische Formulierung, umfassend ein Salz nach einem der Ansprüche 1 – 9.
14. Wirkstoffpartikel, umfassend ein festes Adsorbtionsmittel und darauf adsorbiertes Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel.
15. Verwendung von Wirkstoffpartikeln nach Anspruch 14 zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung.
16. Pharmazeutische Formulierung, umfassend Wirkstoffpartikel nach Anspruch 14.
17. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpartikeln wie in Anspruch 14 definiert, umfassend das Gewinnen der Wirkstoffpartikel aus einem Lösungsmittel, in dem das Adsorbtionsmittel unlöslich oder schwer löslich und das Salz löslich ist.
18. Verfahren nach Anspruch 17, umfassend das Suspendieren des Adsorbtionsmittels in dem Lösungsmittel, das Lösen des Salzes in dem Lösungsmittel und das Gewinnen der Wirkstoffpartikel.
19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, wobei die Wirkstoffpartikel durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 – 19, wobei Clopidogrel und Benzolsulfonsäure mit der Suspension des Adsorbtionsmittels vermischt werden.

Fig.1

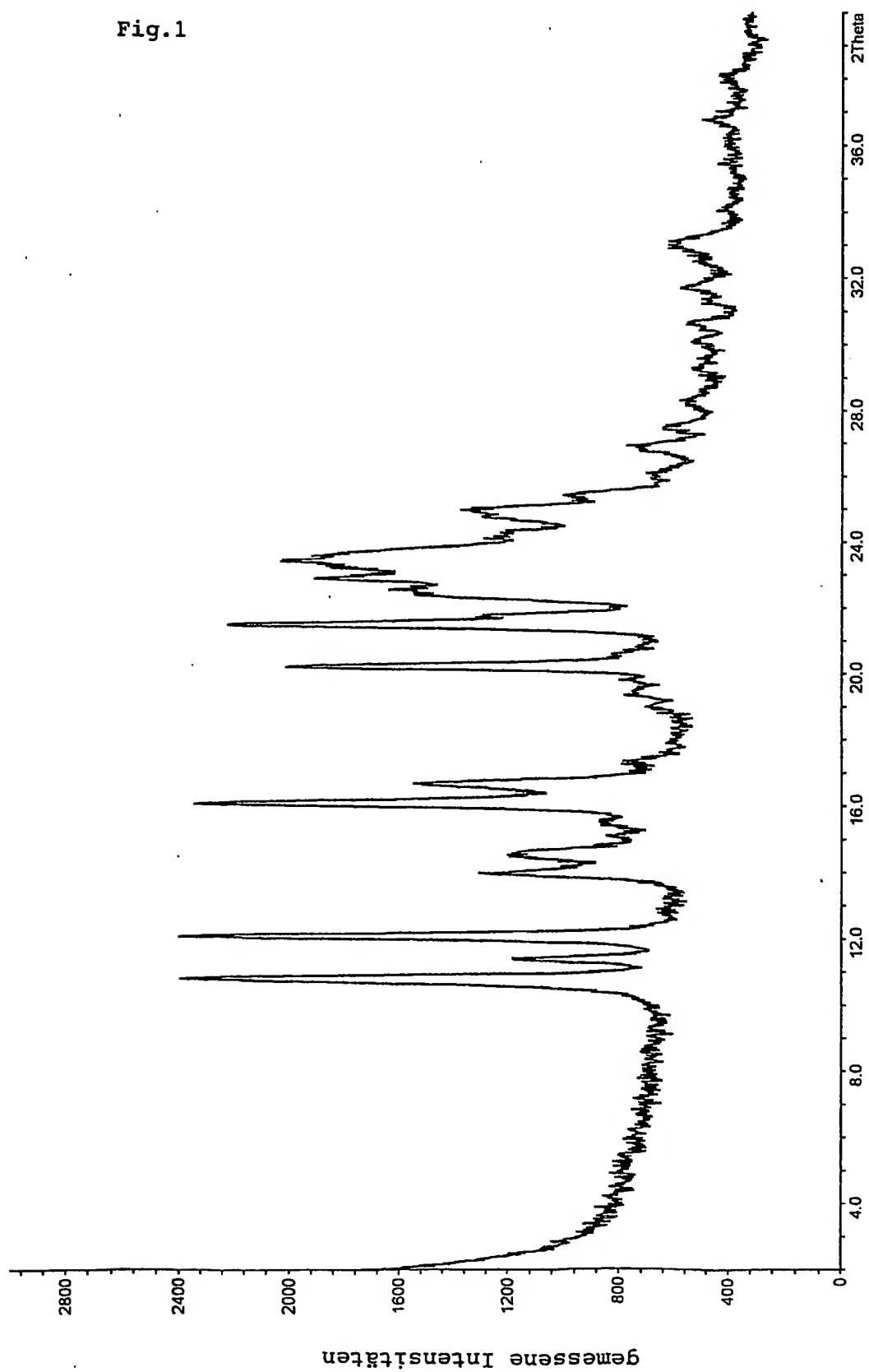


Fig. 2

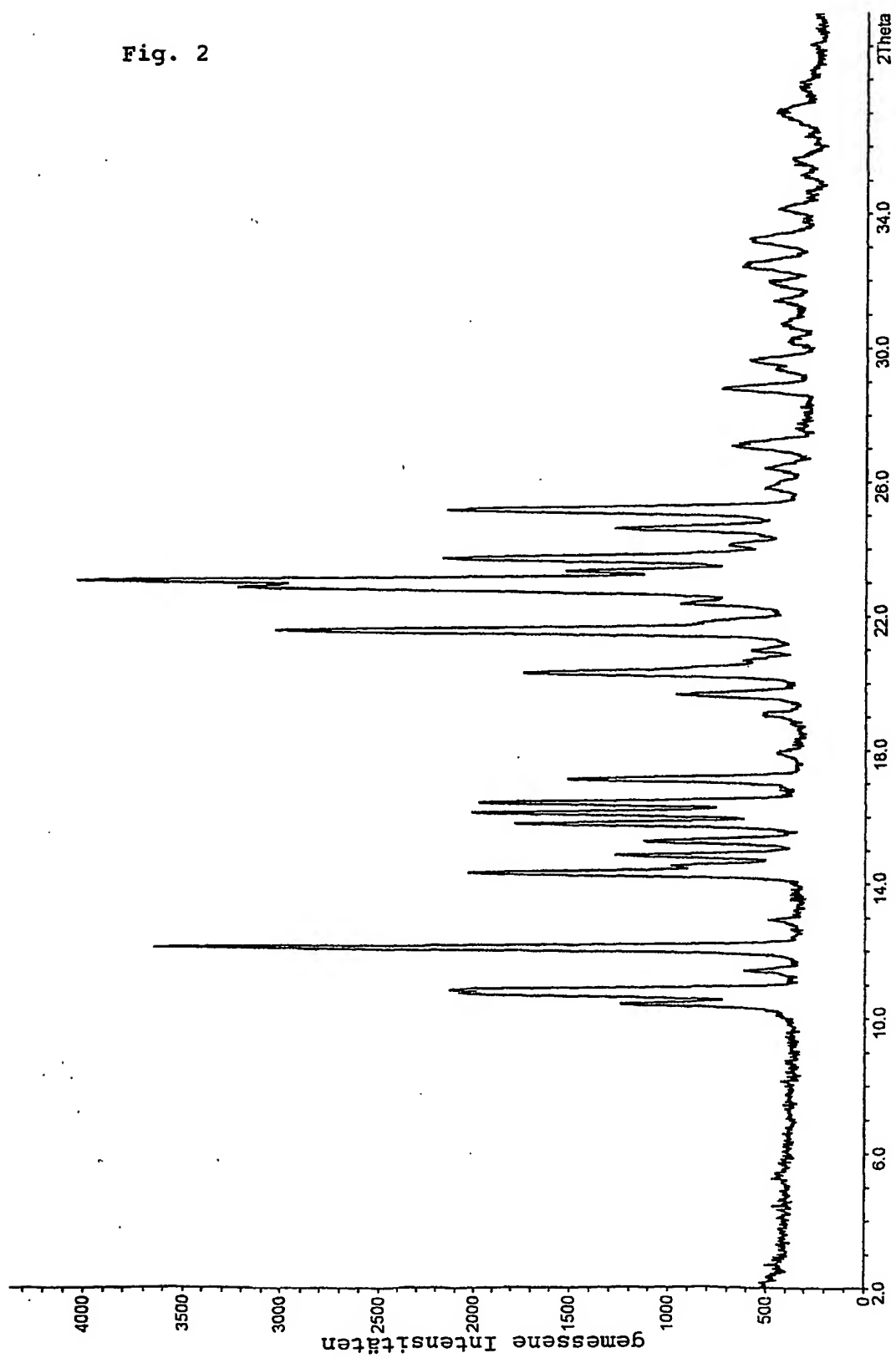
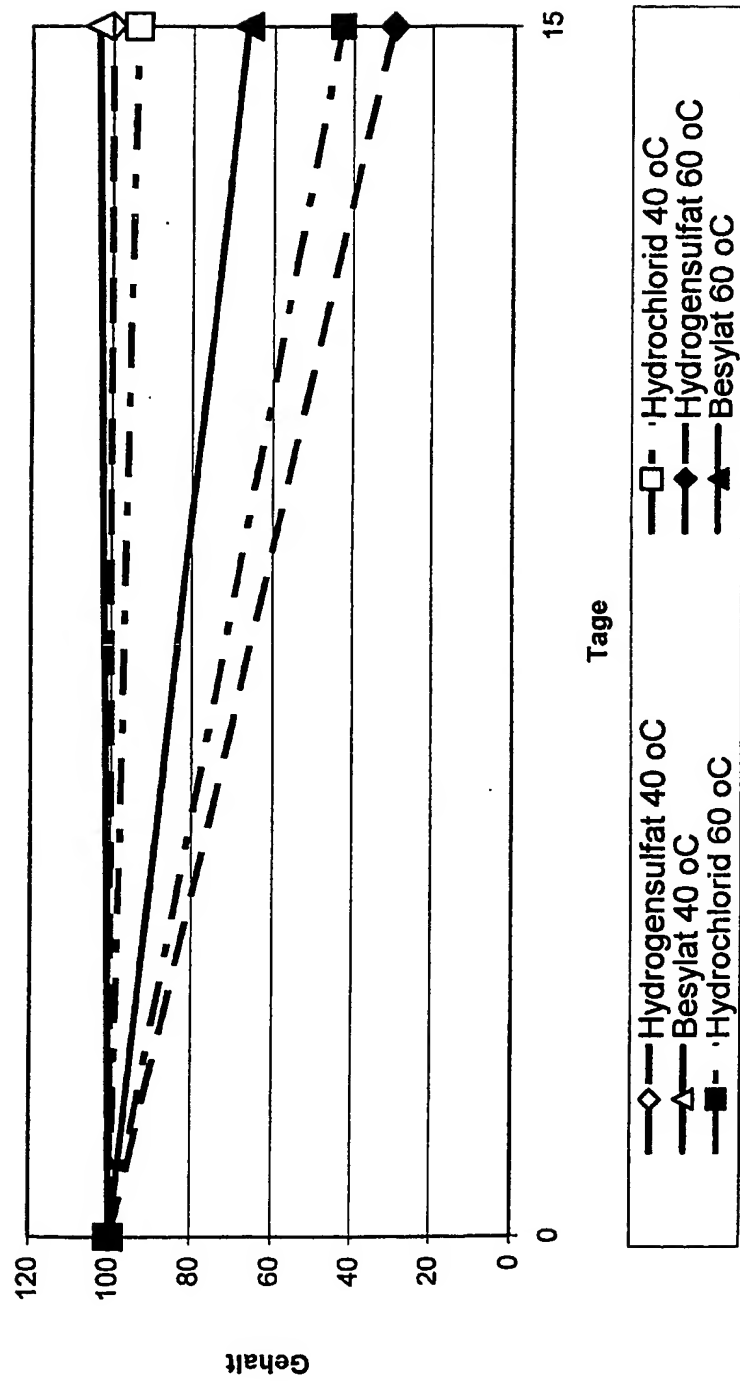


Fig. 3

Gehaltsabnahme von Clopidogrelsalzen bei 40 und 60 °C und 75 % RH



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001369A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D495/04 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 847 265 A (BADORE ALAIN ET AL) 11 July 1989 (1989-07-11) cited in the application column 1, line 42 -column 2, line 5 column 2, line 63 -column 3, line 2 column 3, line 55-60 Beispiele I(b) und I(g) column 11, line 56 -column 12, line 14; claims 1,5-7; tables I,II,III -----	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 May 2004

Date of mailing of the international search report

01/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Guspanova, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4847265 A	11-07-1989	FR 2612929 A1	30-09-1988
		FR 2623810 A2	02-06-1989
		AT 121745 T	15-05-1995
		AU 597784 B2	07-06-1990
		AU 1129288 A	18-08-1988
		CA 1336777 C	22-08-1995
		CS 8800965 A2	12-09-1990
		CY 2087 A	05-04-2002
		DD 272085 A5	27-09-1989
		DE 3853643 D1	01-06-1995
		DE 3853643 T2	30-11-1995
		DK 80088 A	18-08-1988
		EP 0281459 A1	07-09-1988
		ES 2071621 T3	01-07-1995
		FI 880720 A ,B,	18-08-1988
		HK 1000093 A1	21-11-1997
		HR 920923 B1	31-12-2001
		HU 47291 A2	28-02-1989
		HU 197909 B	28-06-1989
		HU 210538 B3	28-04-1995
		IE 66922 B1	07-02-1996
		IL 85294 A	15-12-1991
		JP 1921791 C	07-04-1995
		JP 6045622 B	15-06-1994
		JP 63203684 A	23-08-1988
		KR 9603615 B1	20-03-1996
		LU 90324 A9	27-01-1999
		LV 5804 A4	20-02-1997
		MX 9203026 A1	01-07-1992
		NO 880666 A ,B,	18-08-1988
		NZ 223475 A	29-05-1989
		OA 8808 A	31-03-1989
		PH 25960 A	13-01-1992
		PL 270677 A1	08-12-1988
		PT 86726 A ,B	01-03-1988
		SI 8810231 A8	31-08-1996
		YU 23188 A1	31-08-1989
		ZA 8800933 A	09-08-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001369

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D495/04 A61K31/435

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 847 265 A (BADORC ALAIN ET AL) 11. Juli 1989 (1989-07-11) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 42 - Spalte 2, Zeile 5 Spalte 2, Zeile 63 - Spalte 3, Zeile 2 Spalte 3, Zeile 55-60 Beispiele I(b) und I(g) Spalte 11, Zeile 56 - Spalte 12, Zeile 14; Ansprüche 1,5-7; Tabellen I,II,III	1-20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Mai 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/06/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Guspanova, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001369

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4847265 A	11-07-1989	FR 2612929 A1	30-09-1988
		FR 2623810 A2	02-06-1989
		AT 121745 T	15-05-1995
		AU 597784 B2	07-06-1990
		AU 1129288 A	18-08-1988
		CA 1336777 C	22-08-1995
		CS 8800965 A2	12-09-1990
		CY 2087 A	05-04-2002
		DD 272085 A5	27-09-1989
		DE 3853643 D1	01-06-1995
		DE 3853643 T2	30-11-1995
		DK 80088 A	18-08-1988
		EP 0281459 A1	07-09-1988
		ES 2071621 T3	01-07-1995
		FI 880720 A ,B,	18-08-1988
		HK 1000093 A1	21-11-1997
		HR 920923 B1	31-12-2001
		HU 47291 A2	28-02-1989
		HU 197909 B	28-06-1989
		HU 210538 B3	28-04-1995
		IE 66922 B1	07-02-1996
		IL 85294 A	15-12-1991
		JP 1921791 C	07-04-1995
		JP 6045622 B	15-06-1994
		JP 63203684 A	23-08-1988
		KR 9603615 B1	20-03-1996
		LU 90324 A9	27-01-1999
		LV 5804 A4	20-02-1997
		MX 9203026 A1	01-07-1992
		NO 880666 A ,B,	18-08-1988
		NZ 223475 A	29-05-1989
		OA 8808 A	31-03-1989
		PH 25960 A	13-01-1992
		PL 270677 A1	08-12-1988
		PT 86726 A ,B	01-03-1988
		SI 8810231 A8	31-08-1996
		YU 23188 A1	31-08-1989
		ZA 8800933 A	09-08-1988